

Стимуляция дендритных клеток и естественных киллеров при лечении герпесвирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные)

Нагорный А.Е.

Институт урологии АМН Украины, Киев

СТИМУЛЯЦІЯ ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН І ПРИРОДНИХ КІЛЕРІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ Й ВЛАСНІ ДАНІ)

Нагорний О.Є.

Отримані дані про механізми взаємодії вірусу герпесу простого, дендритних клітин і природних кілерів розкривають причини рецидивів генітального герпесу й відкривають перспективи в розробці нових методів лікування на основі індукції ендogenous інтерферону. У хворих на герпес знижена продукція (спонтанна й індукована) ІЛ-15 і ІЛ-18 мононуклеарами периферичної крові у порівнянні зі здоровими донорами. Кагоцел у дозі 10 мкг/мл здатний підсилити знижену продукцію ІЛ-15 і ІЛ-18 клітинами хворих з клінічними проявами герпесвирусной інфекції більше ніж у 5 разів на рік, у порівнянні з продукцією цих цитокінів клітками пацієнтів з рецидивами – менш ніж у 5 разів на рік. Цитокін-стимулюючий ефект Кагоцелу перевищив вплив стандартного мітогену фітогемаглютинину.

DENDRITE CELLS AND NATURAL KILLERS STIMULATION UNDER TREATMENT OF HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTION (A LITERATURE REVIEW AND OWN DATA)

Nagorny O. Ye.

The data obtained on the mechanisms of interaction of the herpes simplex virus, dendrite cells and natural killers explain the reasons of herpes genitalis relapses and open the prospects for developing new treatment methods on the basis of endogenous interferon induction. In herpetic patients the IL-15 and IL-18 production (spontaneous and induced) by the mononuclear cells in peripheral blood is depressed in comparison with healthy donors. Kagocel in the dose of 10 mkg/ml is capable to strengthen 5 times more yearly the lowered IL-15 and IL-18 production by the cells of patients with herpetic infection clinical presentations in comparison with these cytokines production 5 times less yearly in patients with relapses. Cytokine-stimulating effect of Kagocel has exceeded one of the standard mitogen fitogemagglutinin.

Введение. Герпес вирус простой (*Herpes simplex virus – HSV*) принадлежит к α-герпесам и представляет собой вирус, принадлежащий к семейству вирусов с двуспиральной ДНК. Частота серо-позитивных индивидуумов к вирусам герпеса простого 1 и 2 типа варьирует; однако показано, что с годами эта частота увеличивается и достигает приблизительно 88 % в возрасте 40 лет для герпес-вируса 1 типа, в то время как для герпес-вируса 2 типа она достигает 12-15 % [1].

В настоящее время дендритные клетки (ДК) привлекают к себе большое внимание. Они относятся к клеткам врожденного, неспецифического иммунитета и по своей функции являются профессиональными антиген-презентирующими клетками. Эти специализированные фагоци-

тирующие клетки [2]:

- присутствуют в крови и в большинстве тканей;
- являются долгоживущими, по сравнению с другими клетками белой крови;
- обладают высокой антиген-перерабатывающей способностью;
- длительно сохраняют антигенную информацию;
- способны презентировать антиген для распознавания Т-лимфоцитам.

К ним относятся внутриэпителиальные макрофагоциты (клетки Лангерганса) кожи, интердигитальные клетки лимфатических узлов, тимуса, лимфатических фолликулов (узелков) слизистых оболочек. В настоящее время ДК по-

зиционируются как связующее звено, соединяющее врожденный, неспецифический иммунитет с приобретенным, специфическим [3-7]. Созревшая ДК приобретает свойства активировать *T*-лимфоциты, передавая им соответствующий сигнал [8-13]. Кроме активированных *T*-хелперов, созреванию ДК способствуют также иные факторы, например [2, 4, 14]:

- воспалительные цитокины, такие как опухоль-некротизирующий фактор, или интерлейкин-1;

- компоненты бактериальной клетки, такие как липополисахарид;

- циркулирующие иммунные комплексы.

Кроме того, при созревании происходит изменение цитоскелета ДК [15], появление на ее поверхности адгезивных молекул [16] и рецепторов к цитокинам [17]. Зрелая ДК передает информацию об антигене с помощью своих молекул главного комплекса гистосовместимости класса I и класса II. Кроме того, что ДК играет критичную роль в инициации *T*-клеточного иммунитета, она способна также регулировать этот процесс. Например, различные субпопуляции ДК могут дифференцированно регулировать соотношение хелперов 1 и 2 типов как *in vivo* [18-20], так и *in vitro* [21-23]. Каждая из субпопуляций представляет собой небольшую фракцию (приблизительно 0,3 %) циркулирующих лейкоцитов периферической крови [24]. Было показано, что эти ДК принадлежат к миелоидной и лимфоидной линии, и предложено называть их [25-28]:

- миелоидные дендритные клетки;

- лимфоидные (или плазматоидные) дендритные клетки (в литературе больше укоренилось название «плазматоидные», хотя встречается и термин «лимфоидные»).

Миелоидные и плазматоидные ДК различаются:

- по морфологии;

- по экспрессии различных маркеров на своей поверхности;

- по функции.

Вместе с тем обе субпопуляции ДК имеют общие маркеры, такие как (Табл. 1):

- адгезивные молекулы;

- костимуляторные молекулы;

- маркеры активации;

- ингибиторные молекулы.

Миелоидная ДК по морфологии напоминает моноцитарную клетку, экспрессирует миелоидные маркеры *CD13*, *CD33*, $\beta 2$ -интегрин – *CD11c* и небольшой уровень рецептора к ИЛ-3 [23, 29-31]. Миелоидная ДК способна презентировать липидный антиген *T*-лимфоцитам, используя для этого нестандартные молекулы гистосовместимости класса I, такие как *CD1a*, *b*, *c* и *d* [32]. Последующая их стимуляция с помощью *CD40*-лиганда или эндотоксина [8, 36] индуцирует созревание миелоидных ДК. Созревание миелоидных ДК приводит к их способности продуцировать ИЛ-12 в ответ на стимуляцию липополисахаридом или *CD40*-лигандом [37, 38], что позволяет индуцировать созревание *T*-хелперов 1 типа; последние, в свою очередь, способствуют дифференцировке нативных *CD8*⁺ *T*-лимфоцитов в цитотоксиче-

Таблица 1 - Влияние HSV на дендритную клетку

№	Влияние	Последствия	Автор(ы)
1	Снижение экспрессии костимуляторных молекул и молекул МНС класса I	Нарушение передачи информации <i>CD8</i> ⁺ <i>T</i> -лимфоцитам киллерам; нарушение передачи активационного сигнала <i>T</i> -хелперам наивным	[4]
2	Формирование комплекса между герпетическим белком <i>ICP47</i> и транспортными белками (ТАР) клетки-хозяина	Блокада транслокации молекулы МНС класса I на поверхность инфицированной клетки, ускользание от распознавания такой клетки <i>CD8</i> ⁺ <i>T</i> -лимфоцитами киллерами	[1, 5-7]
3	Снижение экспрессии инвариантной цепи молекул МНС класса 2	Нарушение передачи информации наивным <i>CD4</i> ⁺ <i>T</i> -лимфоцитам хелперам	[13]
4	Снижение продукции интерлейкина 12	Нарушение активации ЕК-клеток и дифференцировки <i>T</i> -хелперов 0 в <i>T</i> -хелперы 1 типа	[8]
5	Потеря экспрессии <i>CD83</i>	Нарушение созревания дендритных клеток	[10-12]
6	Анти-апоптотические механизмы	Создание условий для длительной репликации вируса	[17]
7	Про-апоптотические механизмы	Апоптоз дендритных клеток приводит к нарушению механизмов врожденного и приобретенного иммунитета	[18]
8	Снижение экспрессии рецепторов к хемокинам	Нарушение миграции дендритных клеток в лимфоузлы	[19]

ские *T*-лимфоциты [39]. В последующем было показано [40-46], что миелоидные ДК способны индуцировать созревание не только хелперов 1 типа, но и хелперов 2 типа с последующей продукцией соответствующих цитокинов. В настоящее время принято считать, что созревание хелперов 1 типа происходит под влиянием [42, 47]:

- ИЛ-12, который продуцируется миелоидной ДК;

- γ -ИНФ, который продуцируется естественной киллерной клеткой (ЕК-клеткой).

В то же время созревание хелперов 2 типа происходит в тех случаях, когда подавляется способность ДК продуцировать ИЛ-12, чему способствуют такие цитокины, как ИЛ-10 [48] и простагландин *E2* [42, 47, 49, 50].

Плазматоидная (лимфоидная) ДК происходит из лимфоидной линии [26, 52], имеет морфологию, напоминающую плазматическую клетку. На поверхности плазматической ДК отсутствуют такие миелоидные маркеры, как *CD13* и *CD33*, однако экспрессируется в высокой степени *CD123*, представляющий собой α -цепь рецептора ИЛ-3. Кроме этого экспрессируется также хемокиновый рецептор *CXCR3* и молекулы гистосовместимости класса 2 [28, 30-33, 52, 53]. Плазматоидные ДК могут индуцировать созревание *CD8+* *T*-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-10 [39] (можно предположить, что такие *CD8+* *T*-лимфоциты обладают

супрессивной активностью), так что можно говорить, что плазматоидные ДК способны индуцировать как созревание хелперов 1 типа, так и созревание хелперов 2 типа – в зависимости от сложившихся условий и, таким образом, развивать как *T*-клеточный иммунный ответ, так и гуморальный иммунный ответ [18, 41, 55, 58]. С помощью молекул гистосовместимости класса 1 передаются сведения об эндогенных антигенах; в то же время информация об экзогенных антигенах передается с помощью молекул гистосовместимости класса 2. Распознавание антигена дендритными клетками происходит не только за счет фагоцитоза и макропиноцитоза. ДК на своей поверхности имеют так называемые Toll-like рецепторы, с помощью которых они способны распознавать любой внедрившийся в организм патоген. Важной роли Toll-like рецепторов в распознавании инфекционных агентов клетками организма, в том числе и ДК, посвящены большие обзоры [60]. На Рис. 1 схематически изображена центральная роль ДК в иммунном ответе.

Механизмы проникновения вируса простого герпеса в клетку. Известно, что на поверхности *HSV* находится 11 различных мембранных гликопротеинов, 4 из которых – гликопротеины *D*, *H*, *L* и *B* – являются критичными для его проникновения в клетку, которую он инфицирует [20-23]. На первых этапах развития вирусной инфекции гликопротеин *C* или гликопротеин

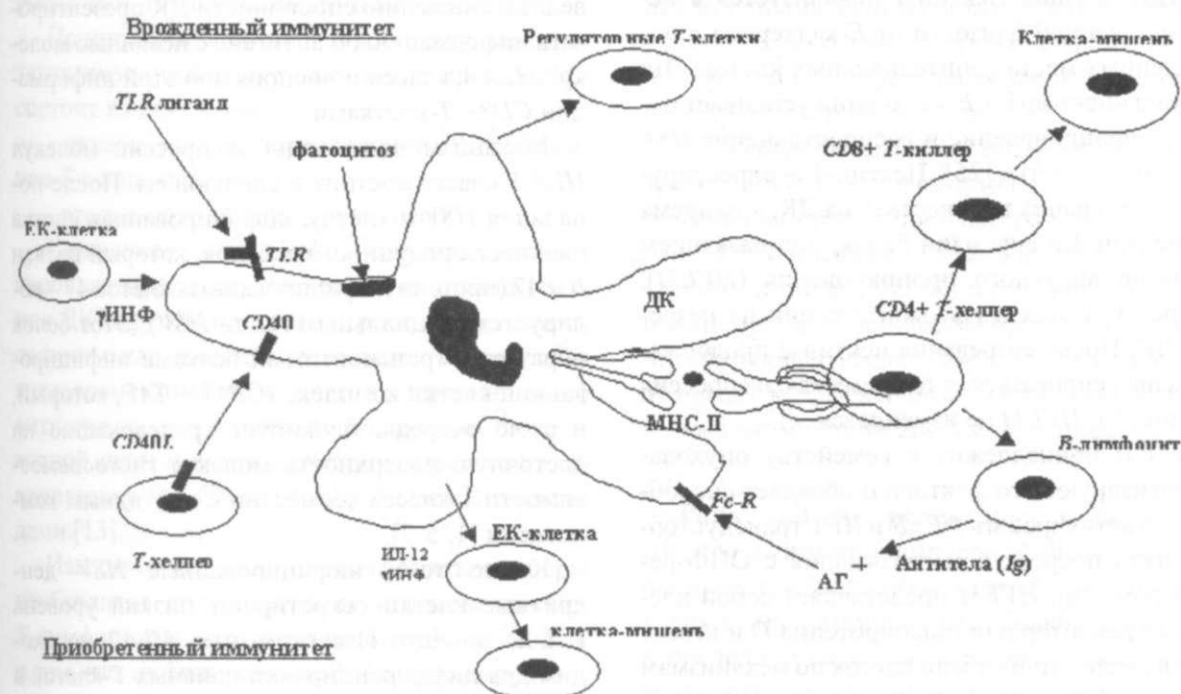


Рисунок 1. Центральная роль дендритной клетки в иммунном ответе

B соединяются с глюкозаминогликаном на поверхности клетки, таким как гепарин-сульфат. Взаимодействие вирионного гликопротеина с одним из его рецепторов на поверхности клетки включает механизмы проникновения вируса, которые заключаются в слиянии вирусной мембраны с клеточной мембраной, для чего необходимы гликопротеины *B*, *D*, *H* и *L* [24].

В настоящее время известно о существовании трех классов различных поверхностных молекул, которые служат в качестве рецепторов для гликопротеина *D* герпеса вируса простого и необходимы для его проникновения в клетку; к ним относятся [25]:

- член семейства рецепторов для опухоле-некротического фактора;
- два члена, входящие в суперсемейство иммуноглобулинов;
- специфический сайт на гепарин-сульфате, который появляется после воздействия определенной изоформы 3-сульфаттрансферазы.

Члены суперсемейства иммуноглобулинов получили название нектин-1 и нектин-2. Нектины содержат 3 внеклеточных иммуноглобулин-подобных домена, далее – трансмембранный домен и цитоплазматический хвост. В последующем нектин-1 формирует димеры и реализуют клеточную адгезию посредством взаимодействия с другими нектинами. Нектин-1 позволяет попадать в клетку *HSV* 1 и 2 типа, в то время как нектин-2 опосредует попадание в клетку только для *HSV* 2 типа. Нектин-1 локализуется в непосредственной близости от *E*-кадгерина в определенных местах эпителиальных клеток. Эта система «нектин-1 + *E*-кадгерин» усиливает вирусное проникновение и распространение *HSV* от клетки к клетке [25]. Нектин-1 экспрессируется в небольших количествах на ДК, в то время как нектин-2 и еще один белок, под названием медиатор вирусного проникновения (*HVEM*), экспрессируются в высокой степени на незрелых ДК. После созревания нектин-2 продолжает экспрессироваться, в то время как экспрессия нектин-1 и *HVEM* не изменяется.

HVEM принадлежит к семейству опухоле-некротизирующего фактора и обладает способностью активировать *NFκB* и *AP1* трансдукторные пути посредством связывания с ОНФ-рецептором [26]. *HVEM* представляет собой клеточный рецептор для гликопротеина *D* и играет роль в реализации гибели клеток по механизмам апоптоза. Усиление повышения уровня растворимого *HVEM* определяли в сыворотке больных

с аллергическими заболеваниями [18].

При развитии *HSV* инфекции индуцируется каскад следующих одно за другим событий, связанных с различным временем активации генов *HSV*:

а) в самом начале активируются гены немедленной фазы и продуцируются так называемые альфа-протеины, к которым принадлежат белки *ICP0*, *ICP4*, *ICP22* и *ICP27*;

б) затем индуцируется синтез белков следующих фаз:

- ранней фазы – это бета-белки;
- поздней фазы – это гамма-белки.

Гены ранней фазы необходимы для продукции вирусных белков, участвующих в репликации вирусного генома, в то время как гены поздней фазы кодируют структурные компоненты вириона. После так наз. фазы литической инфекции, *HSV* «заставляет» все механизмы клеточной машинерии работать для поддержания собственной репродукции.

Влияние вируса герпеса простого на ДК. В Табл. 1 суммированы эффекты *HSV* на дендритную клетку и их последствия.

Инфицирование незрелых ДК герпес-вирусом простым 1 типа *in vitro* приводит к морфологическим изменениям в ДК и, прежде всего, к снижению экспрессии костимуляторных молекул, таких как *CD80*, *CD86*, *CD40*, *CD1a*, адгезивных молекул *CD54* (*ICAM-1*) [4]. Снижается также экспрессия молекул *HLA* класса I. Это ведет к снижению способности ДК презентировать информацию об антигене с помощью молекул *HLA* I класса и восприятию этой информации *CD8+* *T*-клетками.

Механизм подавления экспрессии молекул *HLA* I класса состоит в следующем. После попадания *HSV* в клетку, инфицированная клетка начинает продуцировать белок, который назван *ICP47* (протеин инфицированных клеток 47 – кодируется специальным геном *HSV*). Этот белок образует с транспортными белками инфицированной клетки комплекс *ICP47* + *TAP*, который, в свою очередь, блокирует транслокацию на клеточную поверхность молекул гистосовместимости I класса совместно с пептидным комплексом [1, 5-7].

Кроме того, инфицированные *HSV* дендритные клетки секретируют низкий уровень ИЛ-12 *in vitro*. Известно, что ИЛ-12 необходим для дифференцировки наивных *T*-клеток в *T*-клетки хелперы 1 типа, которые характеризуются высокой продукцией γ -ИНФ. Вместе

взятые, эти данные говорят о том, что слабая стимуляторная способность по отношению к *T*-клеткам и низкий уровень продукции ИЛ-12 может отражать низкую способность созревания ДК, инфицированных *HSV*, а также низкую способность индуцировать необходимые количества ИНФ- γ *T*-хелперами 1 типа [8].

Инфицирование зрелых ДК вирусом герпеса простого снижает стимуляторную способность этих клеток по отношению к *T*-клеткам и уменьшает экспрессию на поверхности ДК маркера зрелости дендритных клеток *CD83* [9]. Известно, что *CD83* является гликопротеином с молекулярной массой 45 кДа и является членом семейства иммуноглобулинов, которые появляются в период созревания ДК и вовлечены в иммунный ответ дендритных клеток [10]. Недавно описана растворимая форма *CD83*, которая блокирует стимуляцию *T*-клеток, опосредованную ДК [11]. Важно отметить, что зависимость от *HSV* потеря *CD83* на поверхности клетки не является результатом снижения синтеза мРНК, а связана с разрушением *CD83* в лизосомальном компартменте клетки [10, 12] и может быть причиной низкой стимуляции *T*-клеток под влиянием ДК, инфицированных *HSV*.

При инфицировании ДК герпес-вирусом нарушается продукция не только ИЛ-12, но и α -ИНФ. Известно, что оба эти цитокина необходимы для активации естественных киллеров, функция которых при *HSV* страдает (более подробно этот вопрос рассматривается ниже).

Принято считать, что в целом защитная стратегия иммунной системы хозяина против *HSV* состоит из двух звеньев:

- первое – это опосредованное ДК созревание *T*-хелперов;
- второе – это продукция антител.

Снижение ответа *CD4+* *T*-лимфоцитов хелперов, которое наблюдается после инфицирования ДК вирусом простого герпеса, может быть связано с нарушением презентации молекулами гистосовместимости 2 класса информации об антигене за счет снижения экспрессии инвариантной цепи и взаимодействия вирусного гликопротеина *D* с *HLA-DR* и *HLA-DM* полипептидами [13].

Известно, что *CD4+* *T*-лимфоциты хелперы необходимы для созревания цитотоксических *T*-лимфоцитов. В этой связи интересны данные о том, что инфицирование ДК вирусом простого герпеса отражается не только на инициальной экспансии цитотоксических *T*-лимфоцитов,

специфических против *HSV*, но отражается также на генерации цитотоксических *T*-лимфоцитов – памяти и иммунитета к *HSV* вообще [14]. В работе [16] показано, что при кожных проявлениях *HSV*-инфекции инициация *CD8+* *T*-клеток киллеров критически зависит от присутствия ДК, которые презентуют вирусный антиген.

Еще одна эффективная защитная стратегия, которую использует *HSV*, представляет собой индукцию апоптоза ДК. Оказалось, что индукция апоптоза под влиянием *HSV* имеет бифазный механизм (Рис. 2):

- в ранней фазе превалируют скорее антиапоптотические сигналы, индуцируемые *HSV*;
- в поздней фазе *HSV* индуцирует проапоптотические сигналы, которые приводят к апоптозу клеток.

Было показано [17], что гликопротеин *D* герпеса вируса простого индуцирует активацию *NFk* трансдукторного пути и, следовательно, индуцирует защиту против *Fas*-индуцированного апоптоза с помощью снижения активности каспазы 8 и повышения внутриклеточных антиапоптотических молекул на ранней антиапоптотической фазе. Полагают, что ингибция апоптоза на ранней фазе *HSV*-инфекции преследует цель дать возможность выжить вирус-инфицированным клеткам для того, чтобы произошла достаточная вирусная репликация. С учетом того, что в это время снижена активация *T*-клеток-киллеров вирус-инфицированными ДК, эти два механизма дают возможность *HSV* реплицироваться достаточно длительное время, прежде чем разовьется эффективная защита со стороны иммунной системы хозяина [18].

В поздней фазе *HSV* индуцирует апоптоз незрелых ДК с помощью активации каспазы 8 и повышения продукции фактора некроза опухолей – ОНФа, а также ОНФ-родственного апоптотического лиганда (*TRAIL*) и пептида *P53* в комбинации с подавлением экспрессии клеточного ингибирующего белка (*C-FLIP*). Вместе взятое, это ведет к эффективному снижению функции и даже элиминации ДК под влиянием *HSV* [19, 75].

Роль Toll-like рецепторов в активации ДК под влиянием вирусов. Toll-like рецепторы представляют собой генетически консервативные трансмембранные белки, описанные в последние годы, экспрессирующиеся на поверхности прежде всего клеток неспецифического врожденного иммунитета и участвующие

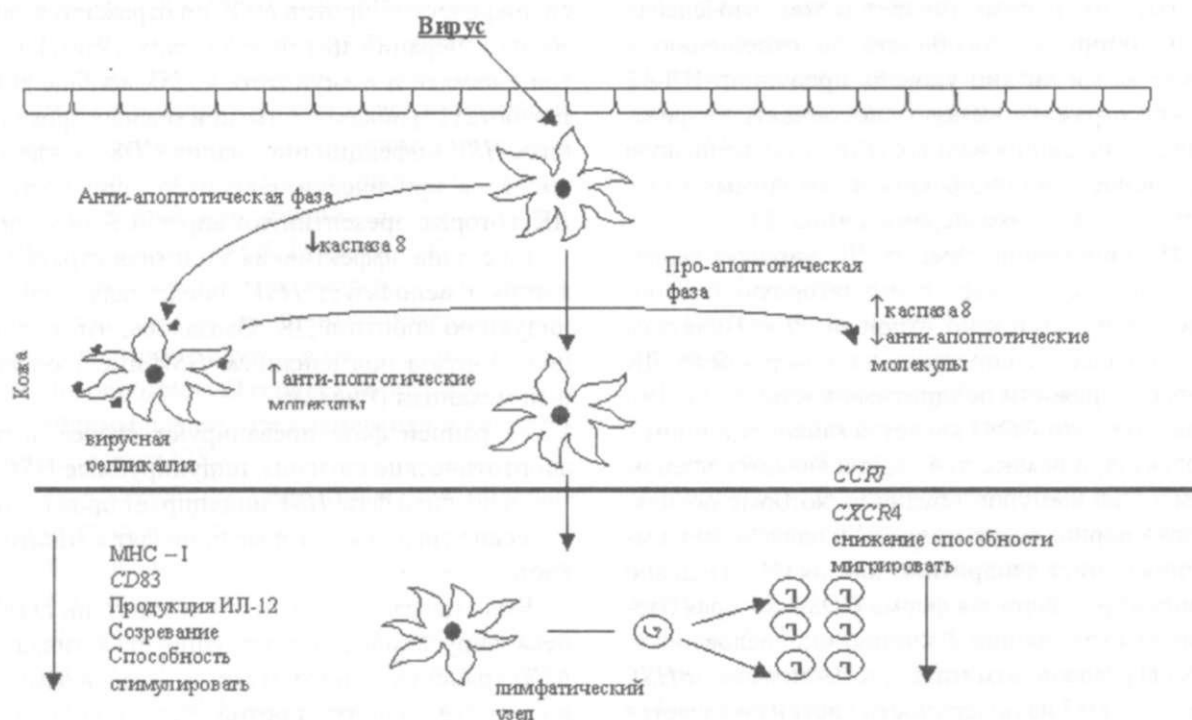


Рисунок 2. Взаимодействие вируса простого герпеса с дендритными клетками (ДК)

в распознавании любого инфекционного агента. В настоящее время описано существование десяти таких Toll-like рецепторов и охарактеризованы их лиганды, которые представляют собой консервативные структурные элементы любого инфекционного агента (в англо-язычной литературе – pathogen-associated molecular patterns; в русско-язычной литературе – иммуностимуляторные мотивы или структуры) [27]. Toll-like рецепторы связывают свои лиганды на клеточной поверхности или в эндосомальных частях клетки и активируют цитоплазматические сигнальные трансдукционные пути, так наз. «сигналы тревоги». Передача сигнала тревоги внутрь клетки приводит к включению продукции целого ряда провоспалительных цитокинов и костимуляторных молекул. В итоге развивается воспаление как защитная реакция организма со стороны неспецифического (врожденного) иммунитета и делаются первые шаги по развитию специфического (приобретенного) иммунитета [85, 60]. Показано, что:

- Toll-like рецептор 3 связывает двуспиральную РНК, которая синтезируется вирусами;
- Toll-like рецептор 7 и Toll-like рецептор 8 необходимы для распознавания вирусной односпиральной РНК.

Toll-like рецептор может быть активирован под влиянием неметилованных цитозин-гуанин-олигонуклеотидных мотивов

(так наз. CpG-мотивов), которые являются общими как для мембраны бактериальной клетки, так и для вирусной ДНК. Показано [28, 29] присутствие CpG-мотивов в двуспиральном геноме HSV, а это значит, что ДНК герпеса вируса простого может активировать Toll-like рецептор 9 и вызывать передачу сигнала внутрь дендритной клетки с последующей продукцией такой клеткой различных провоспалительных цитокинов и костимуляторных молекул. Было показано [10], что стимуляция плазматидных ДК инактивированным HSV распознавалась Toll-like рецептором и приводила к последующей продукции α -ИНФ. Учитывая важную роль α -ИНФ в развитии иммунного ответа против HSV, природа создала альтернативный, TLR-независимый механизм продукции этого цитокина дендритной клеткой. Показано, что гликопротеин D герпес-вируса, связываясь с рецептором для маннозы (CD206), индуцирует продукцию α/β ИНФ дендритными клетками [75, 32]. Продукция оптимальных количеств α -ИНФ миелоидными ДК играет стержневую роль, поскольку позволяет оптимизировать антигенную презентацию молекулами МНС класса I, подавленную в условиях HSV-инфекции. Совместно с ИЛ-12, α -ИНФ способствует созреванию и активации ДК, что было показано в культуре клеток даже в отсутствие HSV [33, 34]. Учитывая это, особое значение имеет работа, в которой показано,

что ДК, инфицированные *HSV in vivo*, не продуцировали α -ИНФ после их культивирования *in vitro* в присутствии герпес-вируса [35]. Считают, что индукция α -ИНФ миелоидными ДК играет важную роль в нейтрализации ингибиции антигенной презентации, которая развивается при инфекции вирусом простого герпеса [33-35].

Естественные киллерные клетки. ЕК-клетки впервые были описаны в 1970-х гг. по их способности убивать клетки опухолей и вирус-инфицированные клетки без предварительной сенсibilизации [92-94]. Поскольку для осуществления киллерного эффекта ЕК-клеткам не требовалось предварительной сенсibilизации, они в те годы получили название неспецифических лимфоцитов. Более того, тот факт, что они не экспрессировали распознающие рецепторы [95, 96], послужил основанием тому, что большее внимание уделялось в тот момент Т- и В-лимфоцитам и признавалась их доминирующая роль в иммунологии. Однако в последующем было показано, что ЕК-клетки обладают целой системой сложных рецепторных взаимодействий, позволяющих распознавать клетки-мишени, и с тех пор ЕК-клеткам начали уделять большее внимание. Сейчас еще иногда говорят, что естественный киллер – неспецифическая клетка, хотя на самом деле ее специфичность подчас очень высока. У человека ЕК-клетки появляются на очень раннем периоде онтогенеза – на восьмой неделе гестации, опережая в этом Т- и В-лимфоциты. В циркулирующей крови пул ЕК-клеток составляет от 5 до 20 %. ЕК-клетки происходят из гемопоэтической стволовой клетки и созревают в костном мозге. Зрелая ЕК-клетка отличается от других лимфоцитов наличием на ее поверхности молекул *CD56* и *CD16* и отсутствием *CD3*.

Наиболее характерным функциональным свойством ЕК-клеток является их цитотоксичность. Было показано, что естественные киллеры способны воздействовать на:

- опухолевые клетки [97];
- вирус-инфицированные клетки [98, 99];
- клетки, инфицированные внутриклеточными бактериальными патогенами [100, 101].

Совсем недавно было показано, что ЕК-клетки способны воздействовать на незрелые ДК [102-104]. Помимо цитотоксичности, ЕК-клетки обладают способностью продуцировать различные цитокины, включая гемопоэтические факторы, такие как ИЛ-3, гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор, опухо-

некротизирующий фактор альфа, кроме того γ -ИНФ и такой регулирующий цитокин, как трансформирующий фактор роста β [14].

Моделируя опыты с вирусными и бактериальными возбудителями, было показано, что продукция естественными киллерами гамма-интерферона является основным ключевым моментом в успешном разрешении инфекции [105-107]. Однако, для того, чтобы ЕК-клетки начали продуцировать γ -ИНФ, им необходимо воздействие хотя бы небольших количеств ИЛ-12 [107, 108]. Таким образом, ДК крайне важны для реализации киллерного эффекта естественных киллеров по отношению к патогену; считают, что в этом случае реализуется прямое действие ЕК-клеток. Вместе с тем, было показано, что ЕК-клетки способны и к прямому распознаванию с последующей активацией их эффекторных киллерных функций. Прямое распознавание клетки-мишени, в том числе патогена, осуществляется ЕК-клеткой за счет целой системы рецепторов.

Важным направлением в лечении хронического часто рецидивирующего герпес-вируса I и II типов, в свете приведенных выше данных, может стать применение у таких больных в комплексной терапии генно-инженерных интерферонов либо их индукторов. В последние годы всё чаще появляются работы, свидетельствующие о клинической эффективности подобного рода препаратов у больных с часто рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией.

Перспективным препаратом из числа индукторов интерферона является новый для Украины препарат Кагоцел. Он представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола, выделенного из хлопчатника. Кагоцел выпускается в таблетках и является пероральным индуктором эндогенных α -, β - и γ -интерферонов. Сравнительная простота строения Кагоцела объясняет отсутствие в нем антигенной активности. Экспериментальные исследования показали, что Кагоцел обладает радиопротективным, противовирусным, антибактериальным и иммуномодулирующими свойствами. Показана высокая эффективность Кагоцела в комплексной, а также в монотерапии урогенитального герпеса, комплексной терапии хламидиоза, цитомегаловирусной и папилломо-вирусной инфекций и острых респираторных заболеваний, включая грипп [109].

Динамика индукции α/β -интерферонов под влиянием Кагоцела имеет свои особенности. После приема препарата *per os* максимум продукции интерферона в кишечнике наблюдается через 4 часа. В то же время в сыворотке крови высокие значения интерферона достигаются через 48 часов с одновременным нарастанием его противовирусного действия, которое продолжается до 120 часов. Установлено, что механизм действия Кагоцела объединяет по крайней мере два эффекта [110; 111]:

- первый – непосредственное антивирусное действие за счет активации ферментов и ингибиторов, блокирующих трансляцию вирусных нуклеиновых кислот, что приводит к остановке репликации вирусов;

- второй – иммуномодулирующее действие, способствующее усилению функции вначале неспецифического (ЕК-клетки и моноциты/макрофаги), а затем и специфического иммунитета (продукция гуморальных антител).

В последние годы накопилось достаточно данных, которые позволяют говорить о том, что в регуляции цитотоксической активности киллерных клеток одно из центральных мест принадлежит цитокинам, в частности ИЛ-15 и ИЛ-18; эти цитокины способны:

- усиливать синтез клетками специфических белков – гранзимов и экспрессию апоптотических молекул *FasL*, участвующих в противовирусном иммунитете;

- повышать цитотоксическую активность ЕК-клеток;

- стимулировать пролиферацию *T*-клеток;

- участвовать в формировании клеточного и гуморального звеньев врожденного и приобретенного иммунитета.

Учитывая данные ранее проведенных исследований, одним из препаратов, способных влиять на функцию киллерных клеток как основных клеток врожденного иммунобиологического надзора, может быть новый индуктор интерферона Кагоцел.

Нами проведено исследование *in vitro* продукции ИЛ-15 и ИЛ-18 клетками больных с герпесвирусной инфекцией с разной частотой клинических проявлений и исследование динамики продукции этих цитокинов под влиянием Кагоцела.

Под нашим наблюдением находилось 2 группы пациентов:

- 1 группа – 15 человек, клинические проявления герпесвирусной инфекции у которых на-

блюдались менее пяти раз в год;

- 2 группа – 20 человек, клинические проявления герпесвирусной инфекции у которых наблюдались более семи раз в год.

Лимфоцитарно-моноклеарные клетки, выделенные с применением градиента плотности фиколл-верографина (1,076-1,078), помещали в культуральную среду *RPMI*-1640, содержащую:

- 10 % эмбриональной телячьей сыворотки;

- 40 мкг/мл гентамицина;

- 5×10^{-6} М 2-меркаптоэтанол;

- 3 % *L*-глутамина.

Клеточную суспензию в концентрации $1,5 \times 10^6$ кл/мл инкубировали 24 часа в CO_2 -инкубаторе при температуре 37°C без стимулирующего агента, а также со стимуляцией ФГА – в концентрации 10 мкг/мл и Кагоцела – в дозе 10 мкг/мл (исходя из разовой дозы – 24 мг).

Содержание цитокинов в супернатантах определяли при помощи иммуноферментного метода с применением тест-систем «Biosource» (США). Тестирование проводилось с помощью иммуноферментного анализатора «Stat Fax-303 Plus».

Результаты собственных исследований.

В системе *in vitro*:

- спонтанная продукция ИЛ-15 клетками 15 здоровых доноров составила $65,1 \pm 0,9$ пг/мл;

- при добавлении митогена ФГА продукция ИЛ-15 составила $88,4 \pm 1,7$ пг/мл.

Добавление Кагоцела в культуру клеток в концентрации 10 мкг/мл приводило к усилению продукции ИЛ-15 до концентрации $94,8 \pm 0,9$ пг/мл. В группе 20 больных спонтанная продукция ИЛ-15 была в 3 раза ниже спонтанной продукции ИЛ-15 клетками здоровых доноров и составила $17,8 \pm 0,6$ пг/мл, при добавлении Кагоцела уровень ИЛ-15 увеличивался в 1,5 раза и составлял $27,8 \pm 1,0$ пг/мл.

Спонтанная продукция ИЛ-18 клетками здоровых доноров в культуре клеток составляла $58,4 \pm 0,7$ пг/мл, добавление митогена ФГА увеличивало уровень ИЛ-18 до $71,3 \pm 0,7$ пг/мл. Под воздействием Кагоцела концентрация ИЛ-18 по сравнению со спонтанной секрецией увеличивалась в 1,2 раза и достигала значения $74,1 \pm 1,0$ пг/мл. У больных с герпесвирусной инфекцией в системе *in vitro* спонтанная продукция ИЛ-18 снижена до $29,6 \pm 1,1$ пг/мл. Использование Кагоцела в культуре клеток стимулирует секрецию клетками ИЛ-18, превышая при этом действие митогена ФГА, составляя $33,8 \pm 1,3$ пг/мл.

Выводы

1. Полученные данные о механизмах взаимодействия вируса герпеса простого, дендритных клеток и естественных киллеров раскрывают причины рецидивов генитального герпеса и открывают перспективы в разработке новых методов лечения на основе индукции эндогенного интерферона.

2. У больных генитальным герпесом снижена продукция (спонтанная и индуцированная) ИЛ-15 и ИЛ-18 мононуклеарами периферической крови по сравнению со здоровыми донорами.

3. Кагоцел в дозе 10 мкг/мл способен усилить сниженную продукцию ИЛ-15 и ИЛ-18 клетками больных с клиническими проявлениями герпесвирусной инфекции более чем в 5 раз в год по сравнению с продукцией этих цитокинов клетками пациентов с рецидивами менее чем в 5 раз в год.

4. Цитокиностимулирующий эффект Кагоцела превысил влияние стандартного митогена ФГА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wutzler P., Doerr H.W., Farber I. et al Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in selected German populations – relevance for the incidence of genital herpes // J. Med. Virol. – 2000. – Vol. 61. – P. 201-207.
2. Schuurhuis D.N., Fu N., Ossendorp F., Melief C.J.M. Ins and Outs of Dendritic Cells // International Archives of Allergy-Immunology. – 2006. – Vol. 140. – P. 53-72.
3. Reid S.D., Penna G., Adorini L. The control of T cell responses by dendritic cell subsets // Curr. Opin. Immunol. – 2000. – Vol. 12. – P. 114-121.
4. Cella M., Engering A., Pinet V., Pieters J., Lanzavecchia A. Inflammatory stimuli induce accumulation of MHC class II complexes on dendritic cells // Nature. – 1997. – Vol. 388. – P. 782-787.
5. Flores-Romo L. In vivo maturation and migration of dendritic cells // Immunology. – 2001. – Vol. 102. – P. 255-262.
6. Banachereau J., Steinman R.M. Dendritic cells and the control of immunity // Nature. – 1998. – Vol. 392. – P. 245-252.
7. Banachereau J., Briere F., Caux C., Davoust J., Lebecque S., Liu Y.J., Pulendran B., Palucka K. Immunobiology of dendritic cells // Annu. Rev. Immunol. – 2000. – Vol. 18. – P. 767-811.
8. Van Kooten C., Banachereau J. Functions of CD40 on B cells, dendritic cells and other cells // Curr. Opin. Immunol. – 1997. – Vol. 9. – P. 330-337.
9. Roy M., Waldschmidt T., Aruffo A., Ledbetter J.A., Noelle R.J. The regulation of the expression of gp39, the CD40 ligand, on normal and cloned CD4+ T cells // J. Immunol. – 1993. – Vol. 151. – P. 2497-2510.
10. Cella M., Scheidegger D., Palmer-Lehmann K., Lane P., Lanzavecchia A., Alber G. Ligation of CD40 on dendritic cells triggers production of high levels of interleukin-12 and enhances T cell stimulatory capacity: T-T help via APC activation // J. Exp. Med. – 1996. – Vol. 184. – P. 747-752.
11. Schuurhuis D.H., Laban S., Toes R.E., Ricciardi-Castagnoli P., Kleijmeer M.J., van der Voort El., Rea D., Offringa R., Geuze H.J., Melief C.J., Ossendorp F. Immature dendritic cells acquire CD8(+) cytotoxic T lymphocyte priming capacity upon activation by T helper cell-independent or -dependent stimuli // J. Exp. Med. – 2000. – Vol. 192. – P. 145-150.
12. Bennett S.R., Carbone F.R., Karamalis F., Flavell R.A., Miller J.F., Heath W.R. Help for cytotoxic-T-cell responses is mediated by CD40 signal-v. ling // Nature. – 1998. – Vol. 393. – P. 478-480.
13. Guerder S., Matzinger P. A fail-safe mechanisms for maintaining self-tolerance // J. Exp. Med. – 1992. – Vol. 176. – P. 553-564.
14. Lanzavecchia A. Immunology. Licence to kill // Nature. – 1998. – Vol. 393. – P. 413-414.
15. Schoenberger S.P., Toes R.E., van der Voort El., Offringa R., Melief C.J. T-cell help for cytotoxic T lymphocytes is mediated by CD40-CD40L interactions // Nature. – 1998. – Vol. 393. – P. 480-483.
16. Piez P., Turley S.J., Gatti E., Hull M., Meltzer J., Mirza A., Inaba K., Steinman R.M., Mellman I. Developmental regulation of MHC class II transport in mouse dendritic cells // Nature. – 1997. – Vol. 388. – P. 787-792.
17. Winzler C., Rovere P., Rescigno M., Granucci F., VX Penna G., Adorini L., Zimmermann V.S., Davoust J., Ricciardi-Castagnoli P. Maturation stages of mouse dendritic cells in growth factor-dependent long-term cultures // J. Exp. Med. – 1997. – Vol. 185. – P. 317-328.
18. Roake J.A., Rao A.S., Morris P.J., Larsen C.P., Hankins D.F., Austyn J.M. Dendritic cell loss from nonlymphoid tissues after systemic administration of lipopolysaccharide, tumor necrosis factor, and interleukin 1 // J. Exp. Med. – 1995. – Vol. 181. – P. 2237-2247.
19. Sallusto F., Schaerli P., Loetscher P., Schaniel

- C., Lenig D., Mackay C.R., Qin S., Lanzavecchia A. Rapid and coordinated switch in chemokine receptor expression during dendritic cell maturation // *Eur. J. Immunol.* – 1998. – Vol. 28. – P. 2760-2769.
20. Kalinski P., Hilkens C.M., Wierenga E.A., Kapsenberg M.L. T-cell priming by type-1 and type-2 polarized dendritic cells: the concept of a third signal // *Immunol. Today.* – 1999. – Vol. 20. – P. 561-567.
 21. Moser M., Murphy K.M. Dendritic cell regulation of TH1-TH2 development // *Nat. Immunol.* – 2000. – Vol. 1. – P. 199-205.
 22. Pulendran B., Smith J.L., Caspary G., Brasel K., Pettit D., Maraskovsky E., Maliszewski C.R. Distinct dendritic cell subsets differentially regulate the class of immune response in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96. – P. 1036-1041.
 23. Rissoan M.C., Soumelis V., Kadowaki N., Grouard G., Briere F., de Waal M.R., Liu Y.J. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation // *Science.* – 1999. – Vol. 283. – P. 1183-1186.
 24. Steinman R.M., Hawiger D., Nussenzweig M.C. Tolerogenic dendritic cells // *Annu. Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 685-711.
 25. O'Doherty U., Peng M., Gezelter S., Swiggard W.J., Betjes M., Bhardwaj N., Steinman R.M. Human blood contains two subsets of dendritic cells, one immunologically mature and the other immature // *Immunology.* – 1994. – Vol. 82. – P. 487-493.
 26. Dallal R.M., Lotze M.T. The dendritic cell and human cancer vaccines // *Curr. Opin. Immunol.* – 2000. – Vol. 12. – P. 583-588.
 27. Ardavin C., Martinez D.H., Martin P., Anjuere F., Arias C.F., Marin A.R., Ruiz S., Parrillas V., Hernandez H. Origin and differentiation of dendritic cells // *Trends Immunol.* – 2001. – Vol. 22. – P. 691-700.
 28. Banchereau J., Pulendran B., Steinman R., Palucka K. Will the making of plasmacytoid dendritic cells in vitro help unravel their mysteries? // *J. Exp. Med.* – 2000. – Vol. 192. – P. F39-F44.
 29. Ito T., Liu Y.J., Kadowaki N. Functional diversity and plasticity of human dendritic cell subsets // *Int. J. Hematol.* – 2005. – Vol. 81. – P. 188-196.
 30. Robinson S.P., Patterson S., English N., Davies V-D., Knight S.C., Reid C.D. Human peripheral blood contains two distinct lineages of dendritic cells // *Eur. J. Immunol.* – 1999. – Vol. 29. – P. 2769-2778.
 31. Borras F.E., Matthews N.C., Lowdell M.W., Navarrete C.V. Identification of both myeloid CD11c+ and lymphoid CD 11c- dendritic cell subsets in cord blood. *Br. J. Haematol.* – 2001. – Vol. 113. – P. 925-931.
 32. Guernonprez P., Valladeau J., Zitvogel L., Thery C., Amigorena S. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells // *Annu. Rev. Immunol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 621-667.
 33. Olweus J., BitMansour A., Warnke R., Thompson P.A., Carballido J., Picker L.J., Lund-Johansen F. Dendritic cell ontogeny: a human dendritic cell lineage of myeloid origin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 12551-12556.
 34. Brigl M., Brenner M.B. CD1: antigen presentation and T cell function // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 817-890.
 35. Grouard G., Rissoan M.C., Filgueira L., Durand I., Banchereau J., Liu Y.J. The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL)-3 and CD40-ligand // *J. Exp. Med.* – 1997. – Vol. 185. – P. 1101-1111.
 36. Romani N., Gruner S., Brang D., Kampgen E., Lenz A., Trockenbacher B., Konwalinka G., Fritsch P.O., Steinman R.M., Schuler G. Proliferating dendritic cell progenitors in human blood // *J. Exp. Med.* – 1994. – Vol. 180. – P. 83-93.
 37. Sallusto F., Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha // *J. Exp. Med.* – 1994. – Vol. 179. – P. 1109-1118.
 38. Koch F., Stanzl U., Jennewein P., Janke K., Heufler C., Kampgen E., Romani N., Schuler G. High level IL-12 production by murine dendritic cells: upregulation via MHC class II and CD40 molecules and downregulation by IL-4 and IL-10 // *J. Exp. Med.* – 1996. – Vol. 184. – P. 741-746.
 39. Jarrossay D., Napolitani G., Colonna M., Sallusto F., Lanzavecchia A. Specialization and complementarity in microbial molecule recognition by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells // *Eur. J. Immunol.* – 2001. – Vol. 31. – P. 3388-3393.
 40. Reis e Sousa C., Sher A., Kaye P. The role of dendritic cells in the induction and regulation of immunity to microbial infection // *Curr. Opin. Immunol.* – 1999. – Vol. 11. – P. 392-399.
 41. Gillet M., Liu Y.J. Generation of human CD8 T regulatory cells by CD40 ligand-activated plasmacytoid dendritic cells // *J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 195. – P. 695-704.
 42. De Jong E.C., Vieira P.L., Kalinski P., Schuite-Maker J.H., Tanaka Y., Wierenga E.A., Yazdankhsh M., Kapsenberg M.L. Microbial compounds selectively induce Th1 cell-promoting or Th2 cell-promoting dendritic cells in vitro with

- diverse th cell-polarizing signals // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 1704-1709.
43. Grabbe S., Kampgen E., Schuler G. Dendritic cells: multi-lineal and multi-functional // *Immunol. Today.* – 2000. – Vol. 21. – P. 431-433.
44. Hilkens C.M., Kalinski P., de Boer M., Kapsenberg M.L. Human dendritic cells require exogenous interleukin-12-inducing factors to direct the development of naive T-helper cells toward the TS phenotype // *Blood.* – 1997. – Vol. 90. – P. 1920-1926.
45. Macatonia S.E., Hsieh C.S., Murphy K.M., O'Garra A. Dendritic cells and macrophages are required for Th 1 development of CD4+ T cells from alpha beta TCR transgenic mice: IL-12 substitution for macrophages to stimulate IFN-gamma production is IFN-gamma-dependent // *Int. Immunol.* – 1993. – Vol. 5. – P. 1119-1128.
46. Ronchese F., Hausmann B., Le Gros G. Interferon-gamma- and interleukin-4-producing T cells can be primed on dendritic cells in vivo and do not require the presence of B cells // *Eur. J. Immunol.* – 1994. – Vol. 24. – P. 1148-1154.
47. Stumbles P.A., Thomas J.A., Pimm C.L., Lee P.T., Venaille T.J., Proksch S., Holt P.G. Resting respiratory tract dendritic cells preferentially stimulate T helper cell type 2 (Th2) responses and require obligatory cytokine signals for induction of Th1 immunity // *J. Exp. Med.* – 1998. – Vol. 188. – P. 2019-2031.
48. Tanaka H., Demeure C.E., Rubio M., Delespesse G., Sarfati M. Human monocyte-derived dendritic cells induce naive T cell differentiation into T helper cell type 2 (Th2) or Th1/Th2 effectors. Role of stimulator/responder ratio // *Exp. Med.* – 2000. – Vol. 192. – P. 405-412.
49. Snijders A., Kalinski P., Hilkens C.M., Kapsenberg M.L. High-level IL-12 production by human dendritic cells requires two signals // *Int. Immunol.* – 1998. – Vol. 10. – P. 1593-1598.
50. D'Andrea A., Aste-Amezaga M., Valiante N.M., Ma X., Kubin M., Trinchieri G. Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon gamma-production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells // *J. Exp. Med.* – 1993. – Vol. 178. – P. 1041-1048.
51. Kalinski P., Schuitemaker J.H., Hilkens C.M., Kapsenberg M.L. Prostaglandin E2 induces the final maturation of IL-12-deficient CD1a+CD83+ dendritic cells: the levels of IL-12 are determined during the final dendritic cell maturation and are resistant to further modulation // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 16, No 1. – P. 2804-2809.
52. Van der Pouw Kraan T.C., Boeijs L.C., Smeenk N. R.J., Wijdenes J., Aarden L.A. Prostaglandin-E2 is a potent inhibitor of human interleukin 12 production // *J. Exp. Med.* – 1995. – Vol. 181. – P. 775-779.
53. Penna G., Sozzani S., Adorini L. Cutting edge: selective usage of chemokine receptors by plasmacytoid dendritic cells // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 1 (67). – P. 1862-1866.
54. Cella M., Jarrossay D., Facchetti F., Alebardi O., Nakajima H., Lanzavecchia A., Colonna M. Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon // *Nat. Med.* – 1999. – Vol. 5. – P. 919-923.
55. Krug A., Towarowski A., Britsch S., Rothenfusser S., Hornung V., Bals R., Giese T., Engelmann H., Endres S., Rieg A.M., Hartmann G. Toll-like receptor expression reveals CpG DNA as a unique microbial stimulus for plasmacytoid dendritic cells which synergizes with CD40 ligand to induce high amounts of IL-12 // *Eur. J. Immunol.* – 2001. – Vol. 31. – P. 3026-3037.
56. Cella M., Facchetti F., Lanzavecchia A., Colonna M. Plasmacytoid dendritic cells activated by influenza virus and CD40L drive a potent TH1 polarization // *Nat. Immunol.* – 2000. – V. 1. – P. 305-310.
57. Kadowaki N., Antonenko S., Lau J.Y., Liu Y.J. Natural interferon alpha/beta-producing cells link innate and adaptive immunity // *J. Exp. Med.* – 2000. – Vol. 192. – P. 219-226.
58. Bendriss-Vermare N., Burg S., Kanzler H., Chaperot L., Duhon T., de Bouteiller O., D'agostini M., Bridon J.M., Durand I., Sederstrom J.M., Chen W., Plumas J., Jacob M.C., Liu Y.J., Garrone P., Trinchieri G., Caux C., Briere F. Virus overrides the propensity of human CD40L-activated plasmacytoid dendritic cells to produce Th2 mediators through synergistic induction of IFN-(gamma) and Th1 chemokine production // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 78. – P. 954-966.
59. Steinman R.M., Inaba K. Myeloid dendritic cells // *J. Leukoc. Biol.* – 1999. – Vol. 66. – P. 205-208.
60. Дранник Г.Н. Роль Toll-like рецепторов в активации неспецифического иммунитета и перспективы новых фармакотерапевтических разработок // *Вісник фармакології та фармації.* – 2004. – № 12. – С. 2-12.
61. Mikloska Z., Bosnjak L., Cunningham AL. Immature monocyte-derived dendritic cells are productively infected with herpes simplex virus type 1 // *J. Virol.* – 2001. – Vol. 75. – P. 5958-5964.
62. Jugovic P., Hill A.M., Tomazin R., Ploegh H., Johnson D.C. Inhibition of major histocompatibility complex class I antigen presentation in pig and primate cells by herpes simplex virus type 1 and 2 ICP47.1 // *Virol.* – 1998. – Vol. 72. – P. 5076-5084.
63. Tomazin R., Hill A.B., Jugovic P et al. Stable

- binding of the herpes simplex virus ICP47 protein to the peptide binding site of TAP // *EMBO J.* – 1996. – Vol. 15. – P. 3256-3266.
64. York I.A., Roop C., Andrews D.W., Riddell S.R., Graham F.L., Johnson D.C. A cytosolic herpes simplex virus protein inhibits antigen presentation to CD8⁺ T lymphocytes // *Cell.* – 1994. – Vol. 20. – P. 525-535.
 65. Pollara G., Speidel K., Samady L et al. Herpes simplex virus infection of dendritic cells: balance among activation, inhibition, and immunity // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 187. – P. 165-178.
 66. Kruse M., Rosorius O., Kratzer F., et al. Mature dendritic cells infected with herpes simplex virus type 1 exhibit inhibited T cell stimulatory capacity // *J. Virol.* – 2000. – Vol. 74. – P. 7127-7136.
 67. Kurt-Jones E.A., Chan M., Zhou S et al. Herpes simplex virus 1 inter-action with Toll-like receptor 2 contributes to lethal encephalitis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 1315-1320.
 68. Zinser E., Lechmann M., Golka A., Lutz MB., Steinkasserer A. Prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis by soluble CD83 // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 200. – P. 345-351.
 69. Hock B.D., Kato M., McKenzie J.L., Hart D.N. A soluble form of CD83 is released from activated dendritic cells and B lymphocytes, and is detectable in normal human sera // *Int. Immunol.* – 2001. – Vol. 13. – P. 959-967.
 70. Neumann J., Eis-Hubinger A.M., Koch N. Herpes simplex virus type 1 targets the MHC class II processing pathway for immune evasion // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 171. – P. 3075-3083.
 71. Smith C.M., Belz G.T., Wilson N.S et al. Cutting edge: conventional VX CDS alpha⁺ dendritic cells are preferentially involved in CTL priming after footpad infection with herpes simplex virus-1 // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170. – P. 4437-4440.
 72. Mueller S.N., Jones C.M., Smith C.M., Heath W.R., Carbone F.R. Rapid cytotoxic T lymphocyte activation occurs in the draining lymph nodes after cutaneous herpes simplex virus infection as a result of early antigen presentation and not the presence of virus // *J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 195. – P. 651-656.
 73. Medici M.A., Sciortino M.T., Perri D. et al. Protection by herpes simplex virus glycoprotein D against Fas-mediated apoptosis: role of nuclear factor kappa B // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 19. – P. 3659-3667.
 74. Jones C. A., Fernandez M., Here K. et al. Herpes simplex virus type 2 induces rapid cell death and functional impairment of murine dendritic cells in vitro // *Virol.* – 2003. – Vol. 77. – P. 11139-11149.
 75. Novak N., Peng W.M. Dancing with the enemy: the interplay of herpes simplex virus with dendritic cells // *J. Clinical and Experimental Immunology.* – 2005. – Vol. 142. – P. 405-410.
 76. Prechtel A.T., Turza N.M., Kobelt D.J. et al. Infection of mature dendritic cells with herpes simplex virus type 1 dramatically reduces lymphoid chemokine-mediated migration // *J. Gen. Virol.* – 2005. – Vol. 86. – P. 1645-1657.
 77. Friedman H.M., Wang L., Pangburn M.K., Lambris J.D., Lubinski J. Novel mechanism of antibody-independent complement neutralization of herpes simplex virus type 1 // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165. – P. 4528-4536.
 78. Judson K.A., Lubinski J.M., Jiang M. et al. Blocking immune evasion as a novel approach for prevention and treatment of herpes simplex virus infection // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77. – P. 12639-12645.
 79. Lubinski J.M., Jiang M., Hook L. et al. Herpes simplex virus type 1 evades the effects of antibody and complement in vivo // *J. Virol.* – 2002. – Vol. 76. – P. 9232-9241.
 80. Takai Y., Irie K., Shimizu K., Sakisaka T., Ikeda W. Nectins and nectin-like molecules, roles in cell adhesion, migration, and polarization // *Cancer Sci.* – 2003. – Vol. 94. – P. 655-667.
 81. Salio M., Cella M., Suter M., Lanzavecchia A. Inhibition of dendritic cell maturation by herpes simplex virus // *Eur. J. Immunol.* – 1999. – Vol. 29. – P. 3245-3253.
 82. Sakisaka T., Taniguchi T., Nakanishi H et al. Requirement of interaction of nectin-lalpha/HveC with afadin for efficient cell-cell spread of herpes simplex virus type 1 // *J. Virol.* – 2001. – Vol. 75. – P. 4734-4743.
 83. Harrop J.A., McDonnell P.C., Brigham-Burke M. et al. Herpesvirus entry mediator ligand (HVEM-L), a novel ligand for HVEM/TR2, stimulates proliferation of T cells and inhibits HT29 cell growth // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P. 27548-27556.
 84. Medzhitov R., Janeway C.A. Jr. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system // *Science.* – 2002. – Vol. 296. – P. 298-300.
 85. Beutler B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signaling // *J. Nature.* – 2004. – Vol. 8. – P. 257-263.
 86. Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signalling // *Nat. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 4. – P. 499-511.
 87. Lund J.M., Alexopoulou L., Sato A. et al. Recognition of singlestranded RNA viruses by Toll-like receptor 7 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 5598-5603.

88. Hochrein H., Schlatter B., O'Keeffe M. et al. Herpes simplex virus type-1 induces IFN-alpha production via Toll-like receptor 9- dependent and -independent pathways // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 101. – P. 11416-11421.
89. Allan R.S., Smith C.M., Belz G.T. et al. Epidermal viral immunity induced by CD8alpha+ dendritic cells but not by Langerhans cells // Science. – 2003. – Vol. 301. – P. 1925-1928.
90. Pollara G., Jones M., Handley M.E. et al. Herpes simplex virus type-1 induces activation of myeloid dendritic cells: the roles of virus cell interaction and paracrine type I INF secretion // J. Immunol. – 2004. – Vol. 173. – P. 4108-4119.
91. Bjorck P. Dendritic cells exposed to herpes simplex in vivo do not produce IFN-alpha after rechallenger with virus in vitro and exhibit decreased T cell alloreactivity // J. Immunol. – 2004. – Vol. 172. – P. 5396-5404.
92. Rosenberg E.B., Herberman R.B., Levine P.H., Halterman R.H., McCoy J.L., Wunderlich J.R. Lymphocyte cytotoxicity reactions to leukemia-associated antigens in identical twins // Int. J. Cancer. – 1972. – Vol. 9. – P. 648-658.
93. Herberman R.B., Nunn M.E., Lavrin D.H. Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic acid allogeneic tumors. I. Distribution of reactivity and specificity // Int. J. Cancer. – 1975. – Vol. 16. – P. 216-229.
94. Herberman R.B., Nunn M.E., Holden H.T., Lavrin D.H. Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumors. II. Characterization of effector cells // Int. J. Cancer. – 1975. – Vol. 16. – P. 230-239.
95. Ozer H., Strelkauskas A.J., Gallery R.T., Schlossman S.F. The functional dissection of human peripheral null cells with respect to antibody-dependent cellular cytotoxicity and natural killing // Eur. J. Immunol. – 1979. – Vol. 9. – P. 112-118.
96. Herberman R.B., Ortaldo J.R. Natural killer cells: their roles in defenses against disease // Science. – 1981. – Vol. 214. – P. 24-30.
97. Trinchieri G. Biology of natural killer cells // Adv. Immunol. – 1989. – Vol. 47. – P. 187-376.
98. Welsh R.M. Regulation of virus infections by natural killer cells: A review // Nat. Immun. Cell Growth Regul. – 1986. – Vol. 5. – P. 169-199.
99. Fitzgerald P.A., Lopez C. Natural killer cells active against viral, bacterial, protozoan and fungal infections / Immunobiology of Natural Killer Cells. - Eds.: H. Lotzora, R.B. Herbermann. - Vol. 2. - Boca Raton, FL: CRC Press, 1986. - P. 107-111.
100. Blanchard D.K., Stewart W.E. II., Klein T.W., Friedman H., Djeu J.Y. Cytolytic activity of human peripheral blood leukocytes against Legionella pneumophila-infected monocytes: characterization of the effector cell and augmentation by interleukin 2 // J. Immunol. – 1987. – Vol. 139. – P. 551-556.
101. Blanchard D.K., Michelini-Norris M.B., Friedman H., Djeu J.Y. Lysis of mycobacteria-infected monocytes by IL-2-activated killer cells, role of LFA-1 // Cell Immunol. – 1989. – Vol. 119. – P. 402-411.
102. Piccioli D., Sbrana S., Melandri E., Valiante N.M. Contact-dependent stimulation and inhibition of dendritic cells by natural killer cells // J. Exp. Med. – 2002. – Vol. 195. – P. 335-341.
103. Gerosa F., Baldani-Guerra B., Nisii C., Marchesini V., Carra G., Trinchieri G. Reciprocal activating interaction between natural killer cells and dendritic cells // J. Exp. Med. – 2002. – Vol. 195. – P. 327-333.
104. Ferlazzo G., Tsang M.L., Moretta L., Melioli G., Steinman R.M., Munz C. Human dendritic cells activate resting natural killer (NK) cells and are recognized via the NKp30 receptor by activated NK cells // J. Exp. Med. – 2002. – Vol. 195. – P. 343-351.
105. Perussia B. The cytokine profile of resting and activated NK cells // Methods. – 1996. – Vol. 9. – P. 370-378.
106. Byrne P., McGuirk P., Todryk S., Mills K.H. Depletion of NK cells results in disseminating lethal infection with Bordetella pertussis associated with a reduction of antigen-specific Th1 and enhancement of Th2, but not Tr1 cells // Eur. J. Immunol. – 2004. – Vol. 34. – P. 2579-2588.
107. Orange J.S., Wang B., Terhorst C., Biron C.A. Requirement for natural killer cell-produced interferon gamma in defense against murine cytomegalovirus infected of this defense pathway by interleukin 12 // J. Exp. Med. – 1995. – Vol. 182. – P. 1045-1056.
108. Orange J.S., Biron C.A. An absolute and requirement for IL-12 in natural killer cell IFN-gamma production and antiviral defense. Studies of natural killer and T cell responses in contrasting viral infections // J. Immunol. – 1996. – Vol. 156. – P. 1138-1142.
109. Масюкова С.А., Гладыко В.В., Устинов М.В., Егорова Ю.С. Кагоцел в лечении генитального герпеса // Росс. журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – № 2. – Приложение «Герпес». – С. 48-52.
110. Галегов Г.А., Наровлянский А.Н., Сарымсаков А.А. и др. Действие препарата Кагоцел на репродукцию вируса герпеса // Вопросы вирусологии. – 2002. – № 4. – С. 42-44.
111. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 356 с.